

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—46079

⑬ Int. Cl.³

C 07 D 277/66

417/12

// A 61 K 31/425

31/44

31/495

31/535

識別記号

AAU

ACB

AAV

AAV

ABR

ABS

ADD

庁内整理番号

7306—4C

7431—4C

6675—4C

6675—4C

6675—4C

6675—4C

6675—4C

※

⑬公開 昭和58年(1983)3月17日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 29 頁)

⑭ベンゾチアゾリン環を有するエーテル類

⑮出 願 人 参天製薬株式会社

大阪市東淀川区下新庄3丁目9

番19号

⑯特 願 昭56—144148

⑰出 願 昭56(1981)9月12日

⑱発 明 者 岩尾順一

宝塚市野上4丁目7—27

⑲代 理 人 弁理士 滝川敏雄

最終頁に続く

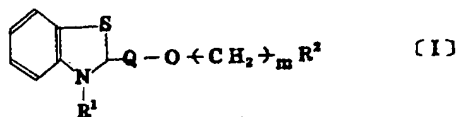
明 細 書

1. 発明の名称

ベンゾチアゾリン環を有するエーテル類

2. 特許請求の範囲

下記一般式〔I〕で表わされる化合物およびその塩類。



〔式中、Qは , , または を示す。

R¹は低級アルカノイル基、低級アルキルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基またはメタンスルホニル基を示す。

R²は —CH(OH)—R^4 または $\text{—CH(O—CH}_2\text{)—R}^4$ を示す。

R³は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヘロゲン原子、スルファモイル基、シアノ基、ニトロ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルアミノ

基または低級アルケレンジオキシ基を示す。

R⁴は $\text{—CH}_2\text{N(R}^5\text{)—}$ または $\text{—CH}_2\text{X}$ を示す。

R⁵およびR⁶は同一かまたは異なつて水素原子、低級アルキル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、ジ低級アルコキシフェニル低級アルキル基、またはピリジル基を示す。窒素原子と一緒になつてピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピペラジノ基またはN—メチルピペラジノ基であつてもよい。

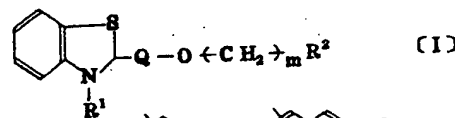
Xはヘロゲン原子を示す。

mは0～5の整数を示す。

nは0または1を示す。〕

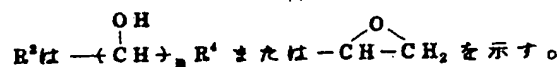
3. 発明の詳細な説明

本発明は下記一般式〔I〕で表わされる化合物およびその塩類に関する。

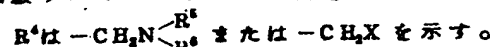


〔式中、Qは , , または を示す。

R^1 は低級アルカノイル基、低級アルキルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基またはメタンスルホニル基を示す。



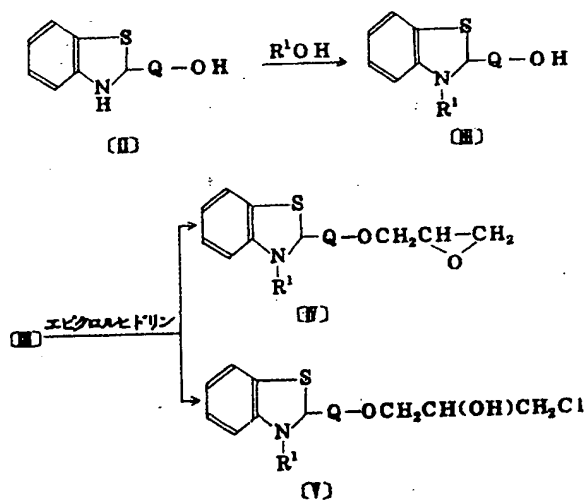
R^3 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、スルファモイル基、シアノ基、ニトロ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルアミノ基または低級アルキレンジオキシ基を示す。



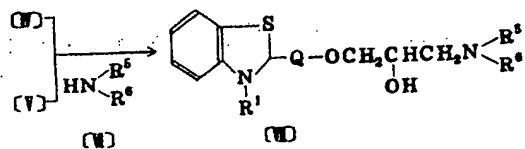
R^5 および R^6 は同一かまたは異なつて水素原子、低級アルキル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、ジ低級アルコキシフェニル低級アルキル基、またはピリジル基を示す。塩素原子と一緒になつてピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピペラジノ基またはN-メチルピペラジノ基であつてもよい。

Xはハロゲン原子を示す。

mは0~5の整数を示す。



次いで、一般式(V)およびまたは一般式(V)で示される化合物と、一般式(VI)で示されるアミン誘導体を反応させて、本発明化合物の内、一般式(I)で示される化合物を得ることができる。



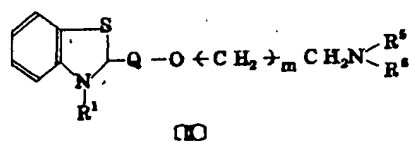
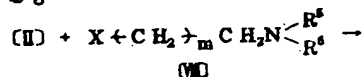
nは0または1を示す。以下同じ。]

本発明化合物(I)は交感神経β-遮断作用、交感神経β-刺激作用、血小板凝集阻害作用、カルシウム拮抗作用、血管拡張作用、または鎮痛作用を有し、例えば狭心症、不整脈、血栓症等の治療薬として有用な化合物である。すなわち、本発明の目的は価値ある薬理的性質を有する化合物(I)を提供するにある。

本発明化合物は、例えば次のa)、b)のような方法で合成することができる。

a) o-アミノチオフェノールと相当するアルデヒドより得られるチアゾリジン化合物(II)と $R^1\text{OH}$ の反応性誘導体(例えば酸ハライドあるいは酸無水物)とを反応させて、一般式(III)で示される化合物を得る。次に、化合物(III)とエピクロヒドリンを反応させて本発明化合物の内、一般式(V)およびまたは一般式(VI)で示される化合物を得ることができる。

b) 一般式(II)で示される化合物と、一般式(VII)で示される化合物を反応させて、本発明化合物の内、一般式(III)で示される化合物を得ることができる。



上記の方法により合成した本発明化合物(I)は、酸付加塩の形態とすることができ、酸付加塩は無機酸もしくは有機酸を使用して常法で得られる。本発明化合物の医薬として許容される塩を形成する適当な酸の例は、塩酸、硫酸、磷酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸などである。尚本発明化合物(I)は1個またはそれ以上の不斉炭素原子を有するので立体異性体が存在する。これらはいずれも本発明化合物の範囲に包含される。以下に実施例を示

す。

参考例

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシフェニル)ベンゾチアゾリンの製造


2-(2-ヒドロキシフェニル)ベンゾチアゾリン(6.88g)に無水酢酸(15.8g)を加え、室温で2時間攪拌する。析出する結晶をろ取し、エーテルで洗浄し繰り化合物8.04g(収率98.8%)を得る。

融点218~219℃分解(アセトン-メタノール-水)

IR(KBr, cm^{-1})

3225, 1634, 1604, 1472, 1460,
1482, 1326, 1244, 1226, 744

NMR(DMSO- d_6 , δ)

2.17(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 6.4~7.3(8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.7~8.3(1H, br, , 10.07(1H, s, $-\text{OH}$)

実施例1.


3-アセチル-2-[2-(2,3-エポキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン

1100, 1022, 744

NMR(CDCl_3 , δ)

2.20(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.77(1H, ABq(A part)d, $J=4.5, 3.0\text{Hz}$, $-\text{CH}-\text{C}-\text{H}_A$), 2.92(1H, ABq(B part)d, $J=4.5, 4.5\text{Hz}$, $-\text{CH}-\text{C}-\text{H}_B$), 3.2~3.5(1H, m, $-\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.00(1H, ABq(A part)d, $J=11.0, 5.5$

Hz , $-\text{O}-\text{C}-\text{C}-$), 4.30(1H, ABq(B part)d, $J=11.0, 3.0\text{Hz}$, $-\text{O}-\text{C}-\text{C}-$),

6.67~7.40(8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.5~8.4(1H, br, )

3-アセチル-2-[2-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン

収量2.0g(収率22%)

ロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリンおよび3-アセチル-2-[2-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリンの製造

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシフェニル)ベンゾチアゾリン(6.78g)をN水酸化ナトリウム溶液(25ml)とメタノール(25ml)の混合液に加え、次いでエピクロルヒドリン(11.8ml)を加え室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、分離する油状物を酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで脱水する。溶媒を減圧留去し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで分離精製し繰り化合物を得る。物性等を下記に示す。

3-アセチル-2-[2-(2,3-エポキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン

収量5.7g(収率70%)


IR(KBr, cm^{-1})

3060, 3000, 2930, 1664, 1600,
1460, 1376, 1322, 1272, 1226,

IR(KBr, cm^{-1})

3400, 1657, 1464, 1380, 1228,
745

NMR(CDCl_3 , δ)

2.23(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.7~3.6(1H, br, $-\text{OH}$), 3.7~3.9(2H, m, $-\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.23(2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$), 6.7~7.5(8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.5~8.5(1H, br, )

実施例2.

3-アセチル-2-[2-(3-*tert*-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩の製造

3-アセチル-2-[2-(2,3-エポキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン(1.31g)と*tert*-ブチルアミン(4.21ml)のエタノール(10ml)溶液を1時間還流する。反応液を冷却し、2N HCl/酢酸エチル(2ml)を加え減圧濃縮する。残渣にエーテルを加えて析出する結晶

を戸取し環化化合物 1.3 g (収率 81%) を得る。

融点 188~192℃ (クロロホルム-エーテル)

IR (KBr, cm^{-1})

3350, 2980, 2790, 1672, 1660,

1470, 1384, 1224, 750

NMR (CDCl_3 , δ)

1.51 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.21 (3H,


s, $-\text{COCH}_3$), 2.8~3.7 (2H, m,

$-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}<$), 3.9~4.4 (2H, m,

$-\text{OCH}_2\text{CH}<$), 4.4~5.1 (1H, br, $-\text{CH}-$),

5.5~5.9 (1H, br, $-\text{OH}$), 6.6~7.3

(8H, m, C_2-H 及び アロマチック H), 7.5~

8.5 (1H, br, ) , 8.0~10.0

(2H, br, $-\text{NH}-$ 及び HCl)

実施例 2 と同様にして次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[2-(3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率 75%

g), 3-アセチル-2-[2-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン (1.82 g) 及び N -エチルアミン (10 ml) のエタノール (30 ml) 溶液を 3 時間還流する。溶液を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水する。この溶液に 2N HCl/エーテルを加え析出する結晶を戸取し、環化化合物 3.5 g (収率 80%) を得る。物性は実施例 2 で得られた結晶と同じであつた。

実施例 4.

3-アセチル-2-[2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリンの製造

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシフェニル)ベンゾチアゾリン (1.36 g) の無水 DMF (5 ml) 溶液を、水素化ナトリウム (0.26 g) の無水 DMF 懸濁液に、窒素ふん囲気下室温で滴下する。滴下終了後、室温で 20 分間攪拌した後 3-ジメチルアミノプロピルクロリド (0.61 g) の

IR (KBr, cm^{-1})

3400, 2930, 1658, 1600, 1460,

1380, 1326, 1274, 1234, 1102,

1128, 750

NMR (CDCl_3 , δ)

1.43 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),

2.32 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.1~3.7 (6H,

m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.9~4.7 (2H, m,

$-\text{OCH}_2\text{CH}<$), 4.5~5.0 (1H, br, $-\text{CH}-$),

5.5~6.1 (1H, br, $-\text{OH}$), 6.6~7.4

(8H, C_2-H 及び アロマチック H), 7.5~

8.3 (1H, br, ) , 10.5~11.4

(1H, br, HCl)

実施例 3.

3-アセチル-2-[2-(3- t -ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩の製造

3-アセチル-2-[2-(2,3-エポキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン (1.64

無水 DMF (10 ml) 溶液を加える。反応液を 80℃ で 2 時間攪拌した後冷却し、 n -ヘキサンで洗浄後氷水に加える。分離する油状物を酢酸エチルで抽出する。有機層を N 水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水する。酢酸エチルを減圧留去し環化化合物 1.0 g (収率 56%) を得る。

融点 92.5~94.5℃ (イソプロピルエーテル-ヘキサン)

IR (KBr, cm^{-1})

1678, 1600, 1466, 1376, 1312,

1274, 1246, 1218, 1006, 746

NMR (CDCl_3 , δ)


2.23 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.30 (6H, s,

$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.8~2.7 (4H, m,

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 4.14 (2H, t, $J=$

6.0 Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 6.6~7.4 (8H,

m, C_2-H 及び アロマチック H), 7.7~8.3

(1H, br, ))

出願人 参天製薬株式会社

昭和57年3月29日

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

(C 07 D 417/12

277/00

213/00)

(C 07 D 417/12

277/00

303/00)

7306-4C

⑦発明者 大矢正雪

茨木市山手台3丁目27番18号

⑧発明者 磯正

堺市丈六197-7

特許庁長官 島田 春 樹 殿

1. 事件の表示

昭和56年特許願第144148号

2. 発明の名称

ベンゾチアゾリン環を有するエーテル類

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

サンデン化学

参天製薬株式会社

代表者 三 田 彰 久

4. 代理人

〒560 大阪府豊中市刀根山6丁目3の12

TEL 06-855-0604

弁理士(7230) 滝川 敏 雄

5. 補正の対象

明細書発明の詳細な説明の欄



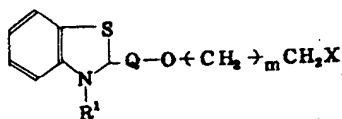
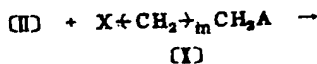
6. 補正の内容

(1) 明細書第4頁第9行の「a), b),」を「a), b), c), d)」に訂正する。

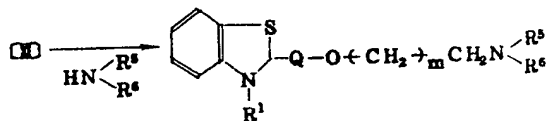
(2) 同書第4頁第12行の「チアゾリジン化合物」を「チアゾリン化合物」に訂正する。

(3) 同書第6頁第6行と第7行の間に次の文を挿入する。

「c) 一般式〔II〕で示される化合物と、一般式〔I〕で示される化合物を反応させ、一般式〔III〕で示される化合物を得、次いで化合物〔II〕と、一般式〔IV〕で示されるアミン誘導体を反応させて、本発明化合物の内、一般式〔V〕で示される化合物を得ることができる。」



〔II〕

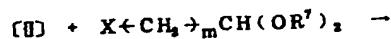


〔I〕

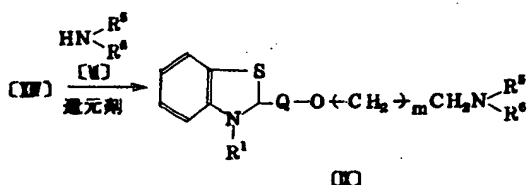
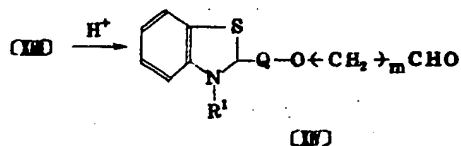
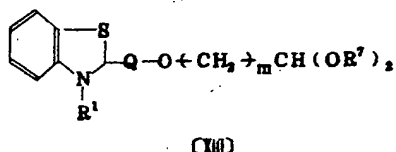
〔II〕

(式中、Aはハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基を示す。)

d) 一般式〔II〕で示される化合物と、一般式〔III〕で示される化合物を反応させ、一般式〔IV〕で示される化合物を得、次いで化合物〔III〕に塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸などの酸、あるいはAmberlite CG-120などの酸性イオン交換樹脂を作用させ、一般式〔IV〕で示される化合物を得る。さらに化合物〔IV〕に、還元剤例えば水素化シアノホウ素ナトリウム(NaBH₂CN)の存在下、一般式〔IV〕で示されるアミン誘導体を反応させて、本発明化合物の内、一般式〔V〕で示される化合物を得ることができる。



〔III〕



(式中、R⁷は低級アルキル基を示す。)

(4) 同書第7頁第1行と第2行の間に次の文を挿入する。

「NMRにおいて各プロトンの帰属は下式(XIV)の番号に従う。但し、帰属していない芳香族プロ

1390, 1348, 1260, 1240, 756, 746

NMR(DMSO-d₆, δ)

2.20(3H, s, -COCH₃), 6.53~7.40
(7H, m, アロマチックH), 6.96(1H, s, C₃-H), 7.80~8.17(1H, m, C₄-H),
7.50~9.20(1H, br, -OH)

3-アセチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾチアゾリン

収率65%

融点168.5~169.5℃(酢酸エチル-ヘキサン)

IR(KBr, cm⁻¹)

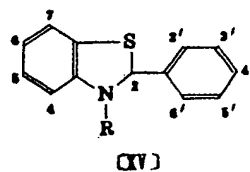
3240, 1640, 1610, 1462, 1390, 1270, 1220, 755, 750

NMR(DMSO-d₆, δ)

2.25(3H, s, -COCH₃), 6.53~7.27
(8H, m, C₂-H及びアロマチックH),
7.50~7.97(1H, m, C₄-H), 7.00~
9.00(1H, br, -OH)

3-アセチル-2-(5-クロロ-2-ヒドロ

キソンはアロマチックHと統称する。



(5) 同書第7頁下第4行、第9頁下第5行、第10頁第9行、第11頁下第7行、第12頁下第8行および第14頁下第2行の「br, 」を「m, C₄-H」に訂正する。

(6) 同書第7頁下第3行と下第2行の間に次の文を挿入する。

「上記と同様の操作にて次の化合物を得る。

3-アセチル-2-(3-ヒドロキシフェニル)ベンゾチアゾリン

収率95%

融点185~186℃(メタノール-酢酸エチル-ヘキサン)

IR(KBr, cm⁻¹)

3180, 1640, 1600, 1460,

キシフェニル)ベンゾチアゾリン

収率65%

融点215~219.5℃分解(メタノール-アセトン-水)

IR(KBr, cm⁻¹)

3150, 1624, 1466, 1422, 1380, 1356, 1330, 1274, 1234, 810, 738

NMR(DMSO-d₆, δ)

2.24(3H, s, -COCH₃), 6.73~7.40
(7H, m, C₂-H及びアロマチックH),
7.70~8.20(1H, m, C₄-H), 10.44
(1H, s, -OH)

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン

収率83%

融点160~163℃

IR(KBr, cm⁻¹)

3350, 1650, 1483, 1463, 1390, 1335, 1270, 1241, 1065, 745

NMR(DMSO- d_6 , δ)

2.22(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.83(3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.57~7.30(7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.80~8.30(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.20~8.70(1H, br, $-\text{OH}$)

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン

収率 96%

融点 204~207°C

IR(KBr, cm^{-1})

3225, 1625, 1469, 1443, 1431, 1380, 1355, 1330, 1287, 1200, 1038, 803, 743, 727

NMR(DMSO- d_6 , δ)

2.19(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.53(3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.37(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.70~7.40(6H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.67~8.20(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 9.60(1H, br s, $-\text{OH}$)

3-アセチル-2-(4-ヒドロキシ-3-メ

742, 640

NMR(DMSO- d_6 , δ)

2.19(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.62(6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$), 6.47(2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$ 及び $\text{C}_6\text{-H}$), 6.89(1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.90~7.37(3H, m, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ 及び $\text{C}_7\text{-H}$), 8.39(1H, br s, $-\text{OH}$)

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)ベンゾチアゾリン

収率 60%

融点 214~215°C 分解(DMF-メタノール)

IR(KBr, cm^{-1})

3240, 1688, 1673, 1589, 1371, 1321, 1261, 1225, 1070, 740

NMR(DMSO- d_6 , δ)

2.27(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 6.87~7.43(3H, m, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ 及び $\text{C}_7\text{-H}$), 6.97(1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.04(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.70(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.80~8.28(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$),

トキシフェニル)ベンゾチアゾリン

収率 60%

融点 149~150°C

IR(KBr, cm^{-1})

3270, 1630, 1510, 1460, 1428, 1375, 1352, 1322, 1270, 1226, 1203, 755, 733

NMR(DMSO- d_6 , δ)

2.17(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.63(3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.43~7.33(7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.67~8.10(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.73~9.27(1H, br, $-\text{OH}$)

3-アセチル-2-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ベンゾチアゾリン

収率 55%

融点 175~177°C(メタノール-酢酸エチル-エーテル)

IR(KBr, cm^{-1})

3180, 1652, 1514, 1456, 1386, 1354, 1328, 1296, 1216, 1004,

8.03(1H, dd, $J=8.5, 3.0\text{Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 11.33~12.23(1H, br, $-\text{OH}$)

(7) 同書第14頁下第2行と下第1行の間に次の文を挿入する。

「塩酸塩

融点 177.5~178.5°C(イソプロパノール-エーテル)

IR(KBr, cm^{-1})

3650~3150, 2800~2300, 1678, 1464, 1376, 744

NMR(DMSO- d_6 , δ)

2.00~2.40(2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.19(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.76(6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.07~3.53(2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}<$), 4.16(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.70~7.40(8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.70~8.20(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 11.30(1H, br s, HCl)

実施例4と同様の操作にて次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[3-(3-ジメチルアミ

ノプロボキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン

フマル酸塩

収率70%

融点162~164℃

IR(KBr, cm^{-1})3420, 1716, 1680, 1606, 1586,
1463, 1381, 1306, 1288, 954NMR(DMSO- d_6 , δ)1.80~2.40(2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),
2.22(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.53(6H,
s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.70~3.10(2H, m,
 $-\text{CH}_2\text{N}<$), 3.96(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$,
 $-\text{OCH}_2-$), 6.49(2H, s, H),
6.70~7.30(8H, m, C_2-H 及びアロマチッ
クH), 7.70~8.10(1H, m, C_4-H),
11.44(2H, s, $-\text{CO}_2\text{H}\times 2$)3-アセチル-2-[4-(3-ジメチルアミ
ノプロボキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩
酸塩

収率75%

IR(KBr, cm^{-1})3420, 1678, 1466, 1376, 1226,
1110, 1035, 764NMR(DMSO- d_6 , δ)2.00~2.50(2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),
2.28(1H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.76及び
2.83(6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.10~
3.68(2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}<$), 4.21(2H, t,
 $J=5.5\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.80~7.50(7H,
m, C_2-H 及びアロマチックH), 7.70~
8.10(1H, m, C_4-H), 11.00~11.90(1H,
br, HCl)3-アセチル-2-[2-(3-ジメチルアミ
ノプロボキシ)-3-メトキシフェニル]ベン
ゾチアゾリン塩酸塩

収率70%

融点221~222℃(メタノール)

IR(KBr, cm^{-1})3410, 1665, 1580, 1465, 1375,
1343, 1270, 1232, 1060, 1030,IR(neat, cm^{-1})3400, 1660, 1610, 1580, 1460,
1380, 1230, 1174, 750NMR(DMSO- d_6 , δ)1.80~2.30(2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),
2.17(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.65及び2.71
(6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.90~3.40
(2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}<$), 3.96(2H, t, $J=$
 6.0Hz , $-\text{OCH}_2-$), 6.67~7.33(4H,
m, C_2-H , C_5-H , C_6-H 及び C_7-H), 6.80
(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_3-H 及び C_6-H),
7.12(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_2-H 及び
 C_5-H), 7.60~8.00(1H, m, C_4-H),
11.00~11.60(1H, br, HCl)3-アセチル-2-[5-クロロ-2-(3-
ジメチルアミノプロボキシ)フェニル]ベン
ゾチアゾリン塩酸塩

収率70%

融点193~195.5℃(イソプロパノール-エ
テル)


753, 740

NMR(DMSO- d_6 , δ)1.93~2.41(2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),
2.22(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.77(6H,
s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.06~3.50(2H, m,
 $-\text{CH}_2\text{N}<$), 3.81(3H, s, $-\text{OCH}_3$),
4.13(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
6.52(1H, dd, $J=6.0, 3.5\text{Hz}$, C_4-H),
6.87~7.40(6H, m, C_2-H 及びアロマチ
ックH), 7.73~8.16(1H, m, C_4-H),
10.50~11.73(1H, br, HCl)3-アセチル-2-[2-(3-ジメチルアミ
ノプロボキシ)-5-メトキシフェニル]ベン
ゾチアゾリン マレイン酸塩

収率73%

融点165.5~166℃(メタノール)

IR(KBr, cm^{-1})3430, 1672, 1580, 1492, 1465,
1373, 1207, 1053, 870, 749NMR(CDCl_3 , δ)

1.92~2.62 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),
 2.25 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.88 (6H,
 s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.12~3.55 (2H, m,
 $-\text{CH}_2\text{N}<$), 3.62 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
 4.12 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
 6.22 (2H, s, H ) H , 6.60 (1H, d,
 $J=2.0\text{Hz}$, C_4-H), 6.63~7.30 (6H,
 m, C_2-H 及びアロマチックH), 7.57~
 8.30 (1H, m, C_4-H), 12.65~15.50
 (2H, br, $-\text{CO}_2\text{H}\times 2$)

3-アセチル-2-[4-(3-ジメチルアミノ
 プロポキシ)-3-メトキシフェニル]ベン
 ゾチアゾリン塩酸塩

収率 80%

IR (KBr, cm^{-1})

3420, 1662, 1510, 1460, 1375,
 1335, 1256, 1230, 1132, 1025,
 746

NMR (DMSO- d_6 , δ)

1.73~2.37 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),

1103, 1050, 1022, 930, 750

NMR (DMSO- d_6 , δ)

2.27 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.90 (6H,
 s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.43~3.83 (2H, m,
 $-\text{CH}_2\text{N}<$), 4.30~4.73 (2H, m,
 $-\text{OCH}_2-$), 6.73~7.63 (8H, m, C_2-H
 及びアロマチックH), 7.80~8.23 (1H,
 m, C_4-H), 11.53 (1H, br s, HCl)

実施例 5 と同様の操作にて次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[4-(2-ジメチルアミ
 ノエトキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸
 塩

収率 80%

IR (KBr, cm^{-1})

3410, 1664, 1510, 1464, 1378,
 1234, 748

NMR (DMSO- d_6 , δ)

2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.75 及び 2.93
 (6H, 夫々 s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.20~3.70
 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}<$), 4.38 (2H, t, $J=$

2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.57~2.87
 (6H, m, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.93~3.43
 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}<$), 3.67 (3H, s,
 $-\text{OCH}_3$), 3.96 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$,
 $-\text{OCH}_2-$), 6.53~7.50 (7H, m, C_2-H
 及びアロマチックH), 7.70~8.10 (1H,
 m, C_4-H), 10.77~11.50 (1H, br,
 HCl)

実施例 5.

3-アセチル-2-[2-(2-ジメチルアミ
 ノエトキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩
 の製造

実施例 4 において 3-ジメチルアミノプロピル
 クロリドの代わりに 2-ジメチルアミノエチル
 クロリド (0.59g) を用い, 標記化合物 1.5g (収
 率 80%) を得る。

融点 209~210°C (メタノール-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1})

3430, 1670, 1460, 1387, 1354,
 1325, 1272, 1245, 1230, 1170,

5.0Hz, $-\text{OCH}_2-$), 6.90~7.40 (4H,
 m, C_2-H , C_6-H , C_8-H 及び C_7-H), 6.95
 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_3-H 及び C_5-H),
 7.23 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_2-H 及び
 C_6-H), 7.80~8.10 (1H, m, C_4-H),
 10.90~11.70 (1H, br, HCl)

実施例 6.

3-アセチル-2-[2-(3-アミノプロポ
 キシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩の製造

実施例 4 において 3-ジメチルアミノプロピル
 クロリドの代わりに 3-アミノプロピルブロミド
 (0.83g) を用い, 標記化合物 1.2g (収率 65
 %) を得る。

融点 106~109°C (分解)

IR (KBr, cm^{-1})

3400, 1660, 1466, 1382, 1232,
 748

NMR (DMSO- d_6 , δ)

1.90~2.40 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),
 2.19 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.70~3.30

(2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}<$), 7 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.60~7.40 (8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.70~8.20 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.00~8.80 (3H, br, $-\text{NH}_2$ 及びHCl)

実施例7.

3-アセチル-2-[2-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン二塩酸塩の製造

実施例4において3-ジメチルアミノプロピルクロリドの代わりに1-(3-クロロプロピル)-4-メチルピペラジン(1.3g)を用い、標記化合物1.6g(収率65%)を得る。

融点 213~215℃

IR(KBr, cm^{-1})

3400, 1664, 1460, 1376, 1322, 1272, 1226, 746

NMR(DMSO- d_6 , δ)

1.90~2.50 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.18 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.83 (3H,

2.17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.30~2.80 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{N}<$), 3.40~3.77 (4H, m, $-\text{N}<$), 4.11 (2H, t,

$J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.70~7.40 (8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.70~8.20 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$)

マレイン酸塩

融点 184~185.5℃

IR(KBr, cm^{-1})

3430, 1672, 1578, 1460, 1374, 1358, 1100, 864, 746

NMR(DMSO- d_6 , δ)

1.90~2.50 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.00~3.50

(6H, m, $-\text{CH}_2\text{N}<$), 3.60~4.00 (4H, m, $-\text{N}<$), 4.15 (2H, t,

$J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.05 (2H, s, $\text{H}<$), 6.70~7.50 (8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.70~8.20 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 11.80~13.60 (2H, br, $-\text{CO}_2\text{H}\times 2$)

s, $>\text{N}-\text{CH}_2$), 3.10~4.00 (10H, m,

$-\text{CH}_2\text{N}<$), 4.21 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.60~7.30 (8H,

m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.70~8.10 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 11.20~12.50

(2H, br, HCl $\times 2$)

実施例8.

3-アセチル-2-[2-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリンの製造

実施例4において3-ジメチルアミノプロピルクロリドの代わりに3-モルホリノプロピルクロリド(0.98g)を用い、標記化合物1.1g(収率55%)を得る。

融点 121~122.5℃

IR(KBr, cm^{-1})

1676, 1466, 1456, 1374, 1324, 1276, 1252, 1230, 1116, 752

NMR(DMSO- d_6 , δ)

1.70~2.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),

$J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.05 (2H, s, $\text{H}<$), 6.70~7.50 (8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH), 7.70~8.20 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 11.80~13.60 (2H, br, $-\text{CO}_2\text{H}\times 2$)

実施例9.

3-アセチル-2-[2-(2-クロロエトキシ)フェニル]ベンゾチアゾリンの製造

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシフェニル)ベンゾチアゾリン(2.71g)の無水DMF(10ml)溶液を、水素化ナトリウム(0.53g)の無水DMF懸濁液に、窒素雰囲気下室温で滴下する。滴下終了後、室温で20分間攪拌した後、2-クロロエチルメタンスルホナート(1.74g)の無水DMF(10ml)溶液を加える。反応液を室温で12時間攪拌する。氷水中に反応液を移し、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水する。溶媒を減圧留去し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物2.2g(収率65%)

を得る。

融点 110~111℃ (メタノール)

IR (KBr, cm^{-1})

1670, 1463, 1377, 1322, 1269,
1242, 1228, 1098, 1025, 755

NMR (CDCl_3 , δ)

2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.83 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.33 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.65~7.43 (8H, m, C_2 -H 及び アロマチック H), 7.73~8.57 (1H, m, C_4 -H)

実施例 10.

3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリンの製造

実施例 9 において 2-クロロエチルメタンスルホナートの代わりにトリメチレンプロモクロリド (1.73g) を用い、標記化合物 2.6g (収率 75%) を得る。

融点 100~100.5℃

IR (KBr, cm^{-1})

$-\text{COCH}_3$, 3.67 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.02 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.50~7.30 (4H, m, C_2 -H, C_5 -H, C_6 -H 及び C_7 -H), 6.74 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$, C_3 -H 及び C_8 -H), 7.14 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$, C_2 -H 及び C_8 -H), 7.50~8.10 (1H, m, C_4 -H)

3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 80%

融点 91~94℃

IR (KBr, cm^{-1})

1665, 1583, 1475, 1455, 1370,
1265, 1226, 1055, 1010, 750

NMR (CDCl_3 , δ)

2.13 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.21 (2H, quintet, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.76 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.77 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.23 (2H, t,

58-48079(11)

1674, 1466, 1454, 1376, 1274,
1242, 1232, 1100, 1024, 746

NMR (CDCl_3 , δ)

2.18 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.27 (2H, quintet, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.79 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.22 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.70~7.40 (8H, m, C_2 -H 及び アロマチック H), 7.70~8.30 (1H, m, C_4 -H)

実施例 10 と同様の操作にて次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[4-(3-クロロプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン

収率 85%

IR (neat, cm^{-1})

1672, 1608, 1510, 1464, 1376,
1344, 1326, 1304, 1270, 1246,
1230, 1174, 1016, 782, 743

NMR (CDCl_3 , δ)

2.17 (2H, quintet, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.24 (3H, s,

$J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.55 (1H, dd, $J=6.0, 3.5\text{Hz}$, C_4 -H), 6.63~7.23 (6H, m, C_2 -H 及び アロマチック H), 7.56~8.36 (1H, m, C_4 -H)

3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 90%

融点 92~94℃ (メタノール)

IR (KBr, cm^{-1})

1678, 1500, 1467, 1380, 1280,
1207, 1040, 1024, 797, 741

NMR (CDCl_3 , δ)

2.21 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.22 (2H, tt, $J=6.5, 5.5\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.60 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.77 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 4.15 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$, C_4 -H), 6.68~7.33 (6H, m, C_2 -H 及び アロマチック H), 7.62~

8.35 (1H, m, C₄-H)

3-アセチル-2-[4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 80%

IR (neat, cm⁻¹)

1670, 1512, 1463, 1373, 1255,
1232, 1135, 1026, 746

NMR (CDCl₃, δ)

2.17 (2H, quintet, J=6.0Hz, -OCH₂CH₂CH₂Cl), 2.23 (3H, s, -COCH₃), 3.68 (2H, t, J=6.0Hz, -CH₂Cl), 3.70 (3H, s, -OCH₃), 4.07 (2H, t, J=6.0Hz, -OCH₂-), 6.50~7.33 (7H, m, C₂-H及びアロマチックH), 7.60~8.10 (1H, m, C₄-H)

3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 60%

1674, 1590, 1504, 1464, 1418,
1376, 1344, 1330, 1270, 1232,
1126, 784, 748

NMR (CDCl₃, δ)

2.09 (2H, quintet, J=6.0Hz, -OCH₂CH₂CH₂Cl), 2.26 (3H, s, -COCH₃), 3.70 (6H, s, -OCH₃ × 2), 3.77 (2H, t, J=6.0Hz, -CH₂Cl), 4.01 (2H, t, J=6.0Hz, -OCH₂-), 6.43 (2H, s, C₂-H及びC₆-H), 6.68 (1H, s, C₃-H), 6.93~7.30 (3H, m, C₂-H, C₄-H及びC₇-H), 7.60~7.90 (1H, m, C₄-H)

実施例 11.

3-アセチル-2-[2-(4-クロロプロトキシ)フェニル]ベンゾチアゾリンの製造

実施例 9 において 2-クロロエチルメタンサルホナートの代わりに 4-クロロブチルメタンサルホナート (2.06g) を使い、概配化合物 2.5g (収率 70%) を得る。

融点 136~139℃

IR (KBr, cm⁻¹)

1658, 1590, 1512, 1465, 1371,
1337, 1269, 1015, 745

NMR (CDCl₃, δ)

2.35 (2H, quintet, J=6.0Hz, -OCH₂CH₂CH₂Cl), 2.36 (3H, s, -COCH₃), 3.79 (2H, t, J=6.0Hz, -CH₂Cl), 4.33 (2H, t, J=6.0Hz, -OCH₂-), 6.67~7.27 (4H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H及びC₇-H), 6.97 (1H, d, J=8.5Hz, C₃-H), 7.47~8.00 (1H, m, C₄-H), 7.86 (1H, d, J=2.5Hz, C₆-H), 8.10 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz, C₄-H)

3-アセチル-2-[4-(3-クロロプロポキシ)-3,5-ジメトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 75%

IR (neat, cm⁻¹)

融点 121~122℃ (酢酸エチル)

IR (KBr, cm⁻¹)

1673, 1591, 1492, 1460, 1375,
1346, 1322, 1290, 1270, 1245,
1225, 1102, 1015, 743

NMR (CDCl₃, δ)

1.60~2.17 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂Cl), 2.30 (3H, s, -COCH₃), 3.57~3.93 (2H, m, -CH₂Cl), 3.93~4.33 (2H, m, -OCH₂-), 6.63~7.50 (8H, m, C₂-H及びアロマチックH), 7.67~8.33 (1H, m, C₄-H)

実施例 11 と同様の操作にて次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[4-(4-クロロプロトキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン

収率 80%

IR (neat, cm⁻¹)

1676, 1514, 1466, 1378, 1272,
1248, 1170, 748

NMR (CDCl₃, δ)

1.70~2.07 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$),
 2.22 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.55 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.90 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.60~7.30 (4H, m, C_2-H , C_5-H , C_6-H 及び C_7-H), 6.74 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_3-H 及び C_4-H), 7.15 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_3-H 及び C_4-H), 7.60~8.10 (1H, m, C_4-H)

3-アセチル-2-[2-(4-クロロブトキシ)-3-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 75%

融点 83~88℃

IR (KBr, cm^{-1})

1670, 1590, 1480, 1460, 1375,

1340, 1265, 1060, 1014, 765

NMR (CDCl_3 , δ)

(以下余白)

C_2-H 及び アロマチック H), 7.53~8.03 (1H, m, C_4-H)

3-アセチル-2-[4-(4-クロロブトキシ)-3,5-ジメトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 75%

IR (neat, cm^{-1})

1676, 1464, 1378, 1330, 1126,

784, 752

NMR (CDCl_3 , δ)

1.50~2.17 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$),

2.27 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.59 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.70 (6H, s,

$-\text{OCH}_3 \times 2$), 3.91 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.39 (2H, s, C_2-H 及び

C_4-H), 6.62 (1H, s, C_2-H), 6.80

~7.30 (3H, m, C_3-H , C_5-H 及び C_7-H),

7.50~7.90 (1H, m, C_4-H)

実施例 12.

3-アセチル-2-[2-(3-ジエチルアミ

1.70~2.15 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$),
 2.17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.63 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.80 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.97~4.46 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.63~7.27 (6H, m, C_2-H 及び アロマチック H), 6.57 (1H, dd, $J=6.0, 3.5\text{Hz}$, C_4-H), 7.67~8.36 (1H, m, C_4-H)

3-アセチル-2-[4-(4-クロロブトキシ)-3-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 80%

IR (neat, cm^{-1})

1675, 1518, 1466, 1380, 1340,

1258, 1238, 1140, 1032, 750

NMR (CDCl_3 , δ)

1.77~2.13 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$),

2.26 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.53 (2H, br t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.93 (2H, br t, $J=6.0$

Hz , $-\text{OCH}_2-$), 6.53~7.37 (7H, m,

ノプロボキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩の製造

実施例 10 で得た 3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロボキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン (3.48 g) のエタノール (20 ml) 溶液にジエチルアミン (10.3 ml) を加え, 20 時間遊流する。エタノールと過剰のジエチルアミンを減圧留去後, 残渣に酢酸エチル-水を加え有機層を分取する。有機層を 1 規定塩酸で抽出し, この塩酸層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし, 酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸マグネシウムで脱水する。溶媒を減圧留去し, 得られる油状物をメタノールに溶解し, 氷冷下塩酸/酢酸エチルを加える事により標記化合物 3.4 g (収率 80%) を得る。

融点 154~156℃ (メタノール-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1})

3480, 3420, 2930, 1676, 1462,

1378, 1320, 1270, 1240, 1224,

1098, 752

NMR(DMSO-d₆, δ)

1.32(6H, t, J=7.0Hz, -N(CH₂CH₃)₂),
 2.00~2.50(2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N<),
 2.23(3H, s, -COCH₃), 2.90~3.50
 (6H, m, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 4.22(2H,
 t, J=5.5Hz, -OCH₂-), 6.70~7.40
 (8H, m, C₂-H及びアロマチックH),
 7.70~8.10(1H, m, C₄-H), 10.90~
 11.50(1H, br, HCl)

実施例12と同様の操作にて、実施例9, 10
 または11で得た化合物と相当するアミンを反応
 させ次の化合物を得る。

・3-アセチル-2-[2-[3-(N-シクロ
 ヘキシル-N-メチルアミノ)プロポキシ]フ
 エニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率75%

融点130~142℃(メタノール-酢酸エチル)

IR(KBr, cm⁻¹)

3400, 2930, 2910, 1672, 1464,
 1380, 1322, 1272, 1242, 1224,

2.20(3H, s, -COCH₃), 2.75(3H,
 s, -N<CH₃), 3.10~3.50(2H, m,
 -CH₂N<), 4.14(2H, t, J=5.5Hz,
 -OCH₂-), 4.35(2H, s, -NCH₂Ph),
 6.05(2H, s, $\text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}$), 6.70~7.70
 (8H, m, C₂-H及びアロマチックH), 7.47
 (5H, s, -NCH₂C₆H₅), 7.70~8.20
 (1H, m, C₄-H), 11.00~14.00(2H,
 br, -CO₂H×2)

・3-アセチル-2-[2-(3-ジシクロヘキ
 シルアミノプロポキシ)フエニル]ベンゾチア
 ゾリン塩酸塩

収率65%

IR(KBr, cm⁻¹)

2940, 2870, 1684, 1468, 1380,
 750

NMR(DMSO-d₆, δ)

0.80~2.60(22H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₆),
 2.23(3H, s, -COCH₃), 3.10~3.70
 (4H, m, -CH₂N-(CH₂)₆), 3.90~4.50

750

NMR(DMSO-d₆, δ)

0.90~2.30(12H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₆),
 2.22(3H, s, -COCH₃), 2.60~2.83
 (3H, m, -N<CH₃), 2.90~3.50(3H,
 m, -CH₂N-(CH₂)₆), 4.21(2H, t, J=5.5
 Hz, -OCH₂-), 6.70~7.50(8H, m,
 C₂-H及びアロマチックH), 7.70~8.10
 (1H, m, C₄-H), 10.80~11.50(1H,
 br, HCl)

・3-アセチル-2-[2-[3-(N-ベンジ
 ル-N-メチルアミノ)プロポキシ]フエニル]
 ベンゾチアゾリン マレイン酸塩

収率80%

融点159~162℃

IR(KBr, cm⁻¹)

3450, 1676, 1580, 1490, 1466,
 1380, 750, 702

NMR(DMSO-d₆, δ)

2.00~2.50(2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N<),

(2H, m, -OCH₂-), 6.70~7.50(8H,
 m, C₂-H及びアロマチックH), 7.70~8.10
 (1H, m, C₄-H), 10.10~10.60(1H,
 br, HCl)

3-アセチル-2-[2-[3-[N-(1,2-
 ジフエニルエチル)アミノ]プロポキシ]フ
 エニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率75%

融点235.5~238.0℃分解

IR(KBr, cm⁻¹)

3020, 2940, 1678, 1598, 1488,
 1462, 1376, 1244, 1226, 1098,
 744

NMR(DMSO-d₆, δ)

1.90~2.50(2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N<),
 2.15(3H, s, -COCH₃), 2.67~3.98
 (4H, m, -CH₂NHCHCH₂Ph), 3.98~
 4.38(2H, m, -OCH₂-), 4.48(1H,
 dd, J=8.0, 3.0Hz, >NCH-), 6.38~
 7.70(18H, m, C₂-H及びアロマチックH),

7.70~8.17 (1H, m, C₄-H), 9.50~10.53 (2H, br, -NH-及びHCl)

・ 3-アセチル-2-[2-[3-(1-ピロリジニル)プロボキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率 70%

融点 124~127℃

IR (KBr, cm⁻¹)

3430, 2940, 1674, 1466, 1380, 746

NMR (DMSO-d₆, δ)

1.50~2.10 (4H, m, -N(CH₂)₂), 2.00~2.60 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N<), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.70~3.70 (6H, m, -CH₂N<CH₂CH₂), 4.17 (2H, t, J=5.5 Hz, -OCH₂-), 6.70~7.40 (8H, m, C₂-H及びプロマテックH), 7.80~8.20 (1H, m, C₄-H), 10.90~11.50 (1H, br, HCl)

酸塩

収率 75%

IR (KBr, cm⁻¹)

3420, 2930, 1662, 1506, 1460, 1374, 1324, 1266, 1238, 1172, 748

NMR (DMSO-d₆, δ)

1.23 (6H, t, J=7.0 Hz, -N(CH₂CH₂)₂), 1.90~2.40 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N<), 2.19 (3H, s, -COCH₃), 2.80~3.40 (6H, m, -CH₂N(CH₂CH₂)₂), 4.03 (2H, t, J=6.0 Hz, -OCH₂-), 6.80~7.40 (4H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H及びC₇-H), 6.83 (2H, d, J=8.5 Hz, C₂-H及びC₅-H), 7.16 (2H, d, J=8.5 Hz, C₂-H及びC₆-H), 7.70~8.00 (1H, m, C₄-H), 10.70~11.30 (1H, br, HCl)

・ 3-アセチル-2-[4-[3-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)プロボキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

特開昭58-46079(15)

・ 3-アセチル-2-[2-[3-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)プロボキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率 70%

融点 165~169℃

IR (KBr, cm⁻¹)

3420, 2940, 1676, 1514, 1462, 1378, 1324, 1262, 1250, 1228, 1022, 746

NMR (DMSO-d₆, δ)

2.10~2.50 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N<), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.80~3.50 (6H, m, -CH₂NCH₂CH₂-), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 4.23 (2H, t, J=6.0 Hz, -OCH₂-), 6.60~7.50 (11H, m, C₂-H及びプロマテックH), 7.70~8.10 (1H, m, C₄-H), 9.50 (2H, br, s, -NH-及びHCl)

・ 3-アセチル-2-[4-(3-ジエチルアミノプロボキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩

収率 75%

IR (KBr, cm⁻¹)

3420, 2930, 1684, 1510, 1462, 1376, 1326, 1268, 1244, 1230, 1174, 748

NMR (DMSO-d₆, δ)

1.00~2.50 (12H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₆), 2.18 (3H, s, -COCH₃), 2.58~2.67 (3H, m, -N<CH₂), 2.80~3.40 (3H, m, -CH₂N-CH), 4.00 (2H, t, J=6.0 Hz, -OCH₂-), 6.90~7.30 (4H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H及びC₇-H), 6.81 (2H, d, J=9.0 Hz, C₂-H及びC₅-H), 7.15 (2H, d, J=9.0 Hz, C₂-H及びC₆-H), 7.70~8.00 (1H, m, C₄-H), 10.70~11.30 (1H, br, HCl)

・ 3-アセチル-2-[2-[3-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)プロボキシ]-3-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリンマレイン酸塩

収率 70%

IR (KBr, cm^{-1})

3400, 2930, 1710, 1665, 1575,
1460, 1370, 1268, 1055, 745

NMR (DMSO- d_6 , δ)

0.93~2.30 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5$),
2.17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.75 (3H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.97~3.51 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.10 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.05 (2H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.52 (1H, dd, $J=6.0, 3.5\text{Hz}$, C_4-H), 6.63~7.27 (6H, m, C_2-H 及び アロマチック H), 7.63~8.17 (1H, m, C_4-H), 10.00~14.50 (2H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)

3-アセチル-2-[2-(3-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)プロポキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率 80%

収率 75%

IR (KBr, cm^{-1})

3420, 1666, 1512, 1465, 1378,
1255, 1230, 1135, 1027, 750

NMR (DMSO- d_6 , δ)

0.67~2.40 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5$),
2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.50~2.80 (3H, m, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.87~3.50 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.53~7.40 (7H, m, C_2-H 及び アロマチック H), 7.70~8.13 (1H, m, C_4-H), 10.67~11.33 (1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[3,5-ジメトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率 65%

IR (KBr, cm^{-1})

3410, 2940, 1656, 1582, 1452,
1412, 1368, 1318, 1220, 1112.

特開昭58-46079(16)

融点 191.5~192℃ 分解 (アセトニトリル-メタノール)

IR (KBr, cm^{-1})

3420, 3180, 2860, 1769, 1670,
1498, 1460, 1380, 1368, 1300,
1280, 1209, 1060, 750, 715

NMR (DMSO- d_6 , δ)

0.70~2.10 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5$),
2.21 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.70 (3H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.90~3.47 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.57 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.10 (2H, br t, $J=5.5\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.45 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$, C_6-H), 6.62~7.37 (6H, m, C_2-H 及び アロマチック H), 7.63~8.20 (1H, m, C_4-H), 9.82 (2H, br s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)

3-アセチル-2-[4-(3-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)プロポキシ)-3-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

740

NMR (DMSO- d_6 , δ)

1.80~2.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$),
2.24 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.60~2.87 (6H, m, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.97~3.43 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.64 (6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$), 3.85 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.53 (2H, s, C_2-H 及び C_6-H), 6.98 (1H, s, C_2-H), 6.93~7.33 (3H, m, C_5-H , C_4-H 及び C_7-H), 7.80~8.00 (1H, m, C_4-H), 10.90~11.40 (1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[4-(3-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)プロポキシ)-3,5-ジメトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率 60%

IR (KBr, cm^{-1})

3440, 2950, 1664, 1588, 1462,
1420, 1380, 1338, 1236, 1124.

752

NMR(DMSO-d₆, δ)

0.90~2.40(12H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅),
 2.24(3H, s, -COCH₃), 2.53~2.77
 (3H, m, -N<CH₂), 2.90~3.40(3H,
 m, -CH₂N-CH₂), 3.68(6H, s,
 -OCH₃×2), 3.91(2H, t, J=6.0Hz,
 -OCH₂-), 6.58(2H, s, C₂-H及び
 C₆-H), 7.01(1H, s, C₂-H), 7.00~
 7.40(3H, m, C₄-H, C₆-H及びC₇-H),
 7.77~8.10(1H, m, C₄-H), 10.68~
 11.20(1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[2-(4-*tert*-ブチルア
 ミノプロキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩
 酸塩

収率75%

融点193~195℃

IR(KBr, cm⁻¹)

3500, 3430, 2950, 2770, 1667,
 1585, 1455, 1371, 1320, 1266,

2.30(3H, s, -COCH₃), 2.70~3.40
 (6H, m, -CH₂N(CH₂CH₃)₂), 3.93~4.33
 (2H, m, -OCH₂-), 6.60~7.57(8H,
 m, C₂-H及びアロマチックH), 7.67~8.23
 (1H, m, C₄-H), 10.63~11.40(1H,
 br, HCl)

3-アセチル-2-[4-(4-ジメチルアミ
 ノプロキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩
 酸塩

収率80%

IR(KBr, cm⁻¹)

3420, 2940, 1666, 1510, 1464,
 1376, 1244, 1174, 748

NMR(DMSO-d₆, δ)

1.60~2.03(4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N<),
 2.20(3H, s, -COCH₃), 2.67及び
 2.72(6H, s, -N(CH₃)₂), 2.80~
 3.40(2H, m, -CH₂N<), 3.80~4.20
 (2H, m, -OCH₂-), 6.80~7.30(4H,
 m, C₂-H, C₆-H, C₄-H及びC₇-H),

1221, 1095, 741

NMR(DMSO-d₆, δ)

1.33(9H, s, -C(CH₃)₃), 1.67~2.13
 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N<), 2.23
 (3H, s, -COCH₃), 2.63~3.20(2H,
 m, -CH₂N<), 3.93~4.30(2H, m,
 -OCH₂-), 6.63~7.50(8H, m, C₂-H
 及びアロマチックH), 7.73~8.23(1H,
 m, C₄-H), 8.80~9.40(2H, br,
 -NH-及びHCl)

3-アセチル-2-[2-(4-ジエチルア
 ミノプロキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン塩
 酸塩

収率80%

IR(KBr, cm⁻¹)

3420, 1665, 1465, 1380, 1324,
 1270, 1230, 748

NMR(DMSO-d₆, δ)

1.25(6H, t, J=7.0Hz, -N(CH₂CH₃)₂),
 1.57~2.13(4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N<),

6.82(2H, d, J=8.5Hz, C₂-H及び
 C₆-H), 7.29(2H, d, J=8.5Hz,
 C₂-H及びC₆-H), 7.70~8.10(1H,
 m, C₄-H), 10.80~11.50(1H, br,
 HCl)

3-アセチル-2-[4-(4-(N-シクロ
 ヘキシル-N-メチルアミノ)プロキシ)フェ
 ニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率75%

IR(KBr, cm⁻¹)

3420, 2940, 1666, 1510, 1464,
 1376, 1328, 1270, 1244, 1174,
 748

NMR(DMSO-d₆, δ)

0.90~2.30(14H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅),
 2.18(3H, s, -COCH₃), 2.50~2.77
 (3H, m, -N<CH₂), 2.80~3.40(3H,
 m, -CH₂N-CH₂), 3.70~4.10(2H, m,
 -OCH₂-), 6.78(2H, d, J=8.5Hz,
 C₂-H及びC₆-H), 6.80~7.30(4H, m,

C_2-H, C_3-H, C_4-H 及び C_4-H , 7.21
(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$, C_2-H 及び C_4-H),
7.70~8.10 (1H, m, C_4-H), 10.50~
11.20 (1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[2-(4-ジメチルアミノ
ノブトキシ)-3-メトキシフェニル]ベンゾ
チアゾリン塩酸塩

収率 6.5%

融点 199~200°C

IR (KBr, cm^{-1})

3420, 2930, 1675, 1575, 1460,
1375, 1268, 753, 740

NMR (CDCl_3, δ)

1.60~2.30 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),
2.23 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.83 (6H,
br s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.80~3.56 (2H, m,
 $-\text{CH}_2\text{N}<$), 3.84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.00
~4.56 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.60 (1H,
dd, $J=6.0, 3.5\text{Hz}$, C_4-H), 6.70~
7.30 (6H, m, C_2-H 及びアロマチックH),

11.40~12.23 (1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[4-(4-ジメチルアミノ
ノブトキシ)-3-メトキシフェニル]ベンゾ
チアゾリン塩酸塩

収率 7.0%

IR (KBr, cm^{-1})

3420, 1665, 1510, 1462, 1375,
1255, 1230, 1132, 1025, 750

NMR ($\text{DMSO}-d_6, \delta$)

1.47~2.03 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),
2.17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.50~2.83
(6H, m, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.83~3.33 (2H,
m, $-\text{CH}_2\text{N}<$), 3.67 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
3.70~4.10 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.50
~7.40 (7H, m, C_2-H 及びアロマチックH),
7.70~8.10 (1H, m, C_4-H), 10.53~
11.37 (1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[4-(4-(N-シクロ
ヘキシル-N-メチルアミノ)ノブトキシ)-3-
メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

特開昭58-46079(18)

7.56~8.30 (1H, m, C_4-H), 11.87~
12.80 (1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[2-(4-(N-シクロ
ヘキシル-N-メチルアミノ)ノブトキシ)-3-
メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率 6.0%

融点 197~198°C

IR (KBr, cm^{-1})

3550, 3460, 2950, 1675, 1660,
1482, 1466, 1380, 1272, 1055,
775, 750

NMR (CDCl_3, δ)

0.87~2.23 (14H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6$),
2.22 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.50~2.90
(3H, m, $-\text{N}<\text{CH}_3$), 2.90~3.53 (3H,
m, $-\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}$), 3.83 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
4.00~4.50 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.57
(1H, dd, $J=6.0, 3.5\text{Hz}$, C_4-H),
6.57~7.30 (6H, m, C_2-H 及びアロマチック
H), 7.57~8.23 (1H, m, C_4-H),

収率 7.0%

IR (KBr, cm^{-1})

3400, 1663, 1510, 1460, 1378,
1255, 1132, 1025, 746

NMR ($\text{DMSO}-d_6, \delta$)

0.67~2.37 (14H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6$),
2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.40~2.77
(3H, m, $-\text{N}<\text{CH}_3$), 2.77~3.43 (3H,
m, $-\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}$), 3.68 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
3.92 (2H, br t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
6.53~7.40 (7H, m, C_2-H 及びアロマチック
H), 7.73~8.10 (1H, m, C_4-H),
10.50~11.07 (1H, br, HCl)

実施例 13.

3-アセチル-2-[2-(3-メチルアミノ
プロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン
塩酸塩の製造

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシフェニル)
ベンゾチアゾリン (27.1g) の無水DMF (120
cc) 溶液を、水酸化ナトリウム (5.28g) の無

水 DMF 懸濁液に、窒素雰囲気下室温で滴下する。滴下終了後、室温で20分間攪拌した後、3-クロロプロピオンアルデヒドジエチルアセタール(20.0g)の無水DMF(100ml)溶液を加える。反応液を60℃で2時間攪拌する。氷水中に反応液を移し、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水する。溶媒を減圧留去し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、3-アセチル-2-[2-(3,3-ジエトキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン34.1g(収率85%)を油状物として得る。

IR(neat, cm^{-1})

1680, 1468, 1380, 1124, 1102,
1060, 750

NMR(CDCl_3 , δ)

1.23(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$),
1.90~2.30(2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}<$),
2.20(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.30~3.90
(4H, m, $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 4.17(2H,

クH), 7.70~8.40(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$),

9.83(1H, t, $J=1.0\text{Hz}$, $-\text{CHO}$)

次に、上で得た3-アセチル-2-[2-(3-オキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン(6.55g)のメタノール(100ml)溶液に、メチルアミン塩酸塩(8.10g)と細かく砕いたモレキュラシーブス3A(10g)を加える。この懸濁液に水素化シアノホウ素ナトリウム(1.26g)を加え、室温で1時間攪拌する。2規定塩酸を反応液に加え、メタノールを減圧留去する。水層を酢酸エチルで洗浄後、2規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水する。溶媒を減圧留去し、得られる油状物をメタノールに溶解し、フマル酸を加え、さらに酢酸エチルを加える事により環化化合物4.9g(収率65%)を得る。

融点111~113℃

IR(KBr, cm^{-1})

3420, 1674, 1458, 1370, 724,

t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 4.83(1H,

t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}<$), 6.70~7.40

(8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチックH),

7.80~8.40(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$)

次に、上で得た3-アセチル-2-[2-(3,3-ジエトキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン(20.0g)のアセトン(100ml)-水(20ml)溶液にAmberlite CG-120(H型, 40.0g)を加え、50℃で2時間攪拌する。樹脂を分別後、戸板に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水する。溶媒を減圧留去し、3-アセチル-2-[2-(3-オキシプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン16.3g(定量的)を油状物として得る。

NMR(CDCl_3 , δ)

2.23(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.93(2H,
dt, $J=1.0, 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$),
4.37(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
6.70~7.40(8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチック

616

NMR(DMSO- d_6 , δ)

1.90~2.50(2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$),
2.20(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.58(3H,
s, $-\text{N}<\text{CH}_3$), 2.90~3.40(2H, m,
 $-\text{CH}_2\text{N}<$), 4.18(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$,
 $-\text{OCH}_2-$), 6.48(2H, s, $\text{H}=\text{C}<$),
6.50~7.50(8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチック
クH), 7.80~8.20(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$),
9.13(3H, br s, $-\text{NH}-$ 及び $-\text{CO}_2\text{H}\times 2$)」

手続補正書 (自発)

昭和57年7月30日

特許庁長官 若杉和夫殿

1. 事件の表示

昭和56年特許願第144148号

2. 発明の名称

ベンゾチアゾリン環を有するエーテル類

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

サンデン化学

参天製薬株式会社

代表者 三田彰久

4. 代理人

〒560 大阪府豊中市刀根山6丁目3の12

TEL 06-855-0604

弁理士(7230) 滝川敏雄

5. 補正の対象

明細書発明の詳細な説明の欄

-ニトロフェニル)ベンゾチアゾリン

収率80%

融点123~124℃分解

IR(KBr, cm^{-1})3240, 1654, 1612, 1538, 1468,
1392, 1336, 1272, 1250, 1125,
738NMR(CDCl_3 , δ)2.29(3H, s, $-\text{COCH}_3$),
6.81(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$, $\text{C}_5\text{'-H}$),
6.90~7.47(5H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチッ
クH),
7.50~8.23(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$),
7.97(1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, $\text{C}_4\text{'-H}$),
11.04(1H, s, $-\text{OH}$)3-アセチル-2-(5-ヒドロキシ-2-ニ
トロフェニル)ベンゾチアゾリン

収率85%

融点209~210.5℃分解

IR(KBr, cm^{-1})

6. 補正の内容

(1) 明細書第7頁下第3行と下第2行の間(昭
和57年3月29日付手続補正書第11頁第
2行と第3行の間)に次の文を挿入する。「3-アセチル-2-(3-ヒドロキシ-4
-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン

収率90%

融点160~161℃

IR(KBr, cm^{-1})3160, 1639, 1465, 1430, 1395,
1270, 1250, 1215, 1125, 1023,
750NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ)2.19(3H, s, $-\text{COCH}_3$),
3.70(3H, s, $-\text{OCH}_3$),
6.40~7.40(7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチッ
クH),
7.77~8.13(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$),
9.02(1H, s, $-\text{OH}$)

3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-3

3100, 1620, 1580, 1520, 1466,
1330, 1262, 742NMR(CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$, δ)2.27(3H, s, $-\text{COCH}_3$),
6.72~7.50(6H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ 及びアロマチッ
クH),
7.60~8.20(1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$),
8.13(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$, $\text{C}_5\text{'-H}$),
10.55(1H, br s, $-\text{OH}$)3-アセチル-2-(4-ヒドロキシ-3-ニ
トロフェニル)ベンゾチアゾリン

収率80%

融点143.5~145℃

IR(KBr, cm^{-1})3280, 1658, 1625, 1580, 1530,
1466, 1387, 1330, 1295, 1252,
1163, 1124, 739NMR(CDCl_3 , δ)2.33(3H, s, $-\text{COCH}_3$),
6.70~7.35(5H, m, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

C_7-H 及び $C_8'-H$),

7.37~7.82 (1H, m, C_4-H),

7.53 (1H, dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$, $C_8'-H$),

8.03 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$, $C_2'-H$),

10.50 (1H, br s, $-OH$)

・3-アセチル-2-(3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)ベンゾチアゾリン

収率 75%

IR (KBr, cm^{-1})

3280, 1670, 1621, 1586, 1524,

1465, 1370, 1342, 1322, 1271,

1224, 1181, 743

NMR (CDCl_3, δ)

2.30 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),

6.70~8.00 (7H, m, C_2-H 及びアロマチックH),

8.02 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, $C_5'-H$),

10.00~10.87 (1H, br, $-OH$)

・3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロフェニル)ベンゾチアゾリン

収率 80%

融点 203~205℃ 分解

IR (KBr, cm^{-1})

3200, 1661, 1579, 1520, 1491,

1465, 1380, 1333, 1276, 1252,

1098, 1065, 740

NMR (CDCl_3 -DMSO- d_6, δ)

2.25 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),

3.92 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

6.78~7.33 (4H, m, C_2-H , C_6-H ,

C_8-H 及び C_7-H),

7.53 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$, $C_4'-H$),

7.63 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$, $C_6'-H$),

7.72~8.22 (1H, m, C_4-H),

10.02 (1H, br s, $-OH$)

(2) 同書第12頁下第7行と下第6行の間に次の文を挿入する。

[3-アセチル-2-[2-[3-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン塩

酸塩-A

収率 35%

融点 208~210℃

IR (KBr, cm^{-1})

3225, 2940, 1686, 1464, 1382,

744

NMR (DMSO- d_6, δ)

0.90~2.30 (10H, m, $>N-(\text{CH}_2)_5$),

2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),

2.70~3.00 (3H, m, $-N<\text{CH}_2$),

3.10~3.70 (3H, m, $-\text{CH}_2N-\text{CH}$),

4.00~4.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$),

4.30~4.87 (1H, m, $-\text{CH}-$),

5.50~6.10 (1H, br, $-OH$),

6.70~7.50 (8H, m, C_2-H 及びアロマチックH),

7.80~8.20 (1H, m, C_4-H),

9.90~11.00 (1H, br, HCl)

TLC Rf値: 0.67 (CHCl_3 -EtOH-AcOH

=10:2:1)

・3-アセチル-2-[2-[3-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン塩

酸塩-B

収率 30%

融点 143~146℃

IR (KBr, cm^{-1})

3350, 2940, 1672, 1464, 1382,

748

NMR (DMSO- d_6, δ)

0.90~2.30 (10H, m, $>N-(\text{CH}_2)_5$),

2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),

2.70~3.00 (3H, m, $-N<\text{CH}_2$),

3.00~3.80 (3H, m, $-\text{CH}_2N-\text{CH}$),

3.70~5.60 (2H, br, $-\text{CH}-$),

4.00~4.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$),

6.80~7.50 (8H, m, C_2-H 及びアロマチックH),

7.70~8.27 (1H, m, C₄-H),

9.70~10.80 (1H, br, HCl)

TLC R_f値: 0.58 (CHCl₃-EtOH-AcOH
=10:2:1)

- (3) 同書第14頁下第2行と下第1行の間(昭和57年3月29日付手続補正書第17頁第8行と第9行の間)に次の文を挿入する。

「3-アセチル-2-[2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン フマル酸塩

収率65%

融点159~160℃分解(メタノール-アセトニトリル)

IR(KBr, cm⁻¹)

3420, 1670, 1610, 1591, 1515,
1463, 1379, 1340, 1268, 1225,
1078, 1032, 980, 745

NMR(DMSO-d₆, δ)

1.87~2.40 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N<),
2.28 (3H, s, -COCH₃).

782, 746

NMR(CDCl₃, δ)

2.14 (2H, quintet, J=6.0Hz,
-OCH₂CH₂CH₂Cl),
2.22 (3H, s, -COCH₃),
3.64 (2H, t, J=6.0Hz, -CH₂Cl),
3.98 (2H, t, J=6.0Hz, -OCH₂-),
6.50~7.30 (8H, m, C₂-H及びアロマチックH),
7.50~8.30 (1H, m, C₄-H)

3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-3-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン

収率80%

融点118~120℃

IR(KBr, cm⁻¹)

1670, 1650, 1602, 1578, 1525,
1468, 1370, 1340, 1307, 1265,
1214, 996, 742

NMR(CDCl₃, δ)2.30 (3H, s, -COCH₃).2.62 (6H, s, -N(CH₃)₂).3.07 (2H, t, J=7.0Hz, -CH₂N<).4.32 (2H, t, J=5.5Hz, -OCH₂-).

6.50 (2H, s,

6.83~7.30 (4H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H及びC₇-H).7.28 (1H, d, J=9.0Hz, C₃'-H).7.72 (1H, d, J=3.0Hz, C₆'-H).7.83~8.10 (1H, m, C₄-H).8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0Hz, C₄'-H).11.33 (2H, s, -CO₂H×2)

- (4) 同書第14頁下第2行と下第1行の間(昭和57年3月29日付手続補正書第30頁下第8行と下第7行の間)に次の文を挿入する。

「3-アセチル-2-[3-(3-クロロプロポキシ)フェニル]ベンゾチアゾリン

収率80%

IR(neat, cm⁻¹)

1674, 1600, 1464, 1446, 1376,
1344, 1316, 1302, 1270, 1252.

2.33 (2H, quintet, J=6.0Hz,
-OCH₂CH₂CH₂Cl),

3.83 (2H, t, J=6.0Hz, -CH₂Cl).4.27 (2H, t, J=6.0Hz, -OCH₂-).6.67~7.50 (6H, m, C₂-H及びアロマチックH).7.50~8.17 (1H, m, C₄-H).7.75 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz, C₄'-H)

3-アセチル-2-[5-(3-クロロプロポキシ)-2-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン

収率80%

IR(KBr, cm⁻¹)

1670, 1608, 1578, 1510, 1466,
1372, 1316, 1290, 1230, 745

NMR(CDCl₃, δ)

2.13 (2H, quintet, J=6.0Hz,

-OCH₂CH₂CH₂Cl),2.27 (3H, s, -COCH₃).3.60 (2H, t, J=6.0Hz, -CH₂Cl),4.01 (2H, t, J=6.0Hz, -OCH₂-).

6.73 (1H, s, C₂-H),

6.83~7.50 (5H, m, アロマチックH),

7.50~8.03 (1H, m, C₄-H),

8.03~8.33 (1H, m, C₃'-H)

3-アセチル-2-[4-(3-クロロプロポキシ)-3-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 75%

IR (neat, cm⁻¹)

1671, 1620, 1578, 1531, 1500,

1465, 1371, 1350, 1318, 1270,

1238, 1083, 1029, 748

NMR (CDCl₃, δ)

2.20 (2H, quintet, J=6.0 Hz,

-OCH₂CH₂CH₂Cl),

2.32 (3H, s, -COCH₃),

3.72 (2H, t, J=6.0 Hz, -CH₂Cl),

4.18 (2H, t, J=6.0 Hz, -OCH₂-),

6.70~7.67 (6H, m, C₂-H, C₄-H,

C₆-H, C₈-H, C₇-H及びC₃'-H),

7.47 (1H, dd, J=9.0, 2.5 Hz, C₅'-H).

収率 70%

融点 83~86℃

IR (KBr, cm⁻¹)

1664, 1578, 1513, 1464, 1332,

1292, 1242, 1099, 1061, 749

NMR (CDCl₃, δ)

2.30 (2H, quintet, J=6.0 Hz,

-OCH₂CH₂CH₂Cl),

2.32 (3H, s, -COCH₃),

3.81 (2H, t, J=6.0 Hz, -CH₂Cl),

3.90 (3H, s, -OCH₃),

4.45 (2H, t, J=6.0 Hz, -OCH₂-),

6.80~7.43 (4H, m, C₂-H, C₈-H,

C₆-H及びC₇-H),

7.50~8.05 (1H, m, C₄-H),

7.52 (1H, d, J=2.5 Hz, C₄'-H),

7.68 (1H, d, J=2.5 Hz, C₈'-H) -」

- (5) 同書第14頁下第2行と下第1行の間(昭和57年3月29日付手続補正書第33頁下第3行と下第2行の間)に次の文を挿入する。

特開昭58-46079(23)

7.77 (1H, d, J=2.5 Hz, C₂'-H)

3-アセチル-2-[3-(3-クロロプロポキシ)-4-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 80%

IR (KBr, cm⁻¹)

1663, 1605, 1589, 1509, 1462,

1421, 1367, 1342, 1311, 1258,

1235, 1020, 744

NMR (CDCl₃, δ)

2.28 (2H, quintet, J=6.0 Hz,

-OCH₂CH₂CH₂Cl),

2.32 (3H, s, -COCH₃),

3.71 (2H, t, J=6.0 Hz, -CH₂Cl),

4.14 (2H, t, J=6.0 Hz, -OCH₂-),

6.67~8.00 (7H, m, C₂-H及びアロマチックH),

7.78 (1H, d, J=9.0 Hz, C₅'-H)

3-アセチル-2-[2-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ-4-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン

3-アセチル-2-[2-(4-クロロプロトキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 85%

融点 113~114℃

IR (KBr, cm⁻¹)

1656, 1494, 1467, 1365, 1275,

1322, 1241, 1202, 1041, 740

NMR (CDCl₃, δ)

1.73~2.13 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂Cl),

2.20 (3H, s, -COCH₃),

3.37~3.80 (2H, m, -CH₂Cl),

3.60 (3H, s, -OCH₃),

3.85~4.23 (2H, m, -OCH₂-),

6.58 (1H, d, J=2.0 Hz, C₄'-H),

6.67~7.15 (6H, m, C₂-H及びアロマチックH),

7.60~8.27 (1H, m, C₄-H)

3-アセチル-2-[3-(4-クロロプロトキシ)-4-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 70%

IR (neat, cm^{-1})1674, 1518, 1465, 1380, 1340,
1258, 1240, 1140, 1028, 750NMR (CDCl_3 , δ)1.63~2.10 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$),
2.23 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),
3.37~3.67 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{Cl}$),
3.74 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
3.77~4.03 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$),
6.50~7.37 (7H, m, C_2-H 及び アロマチッ
ク H),
7.50~8.07 (1H, m, C_4-H)

3-アセチル-2-[2-(4-クロロブトキシ)-5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン

収率 70%

融点 135~138℃

IR (KBr, cm^{-1})1680, 1591, 1519, 1466, 1381,
1337, 1271, 1230, 1080, 998,
752, 750

ニトリル)

IR (KBr, cm^{-1})3460, 1693, 1670, 1588, 1512,
1461, 1375, 1336, 1265, 1212,
1074, 741NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ)0.85~2.17 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6$),
2.28 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),
2.53 (3H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
2.72~3.30 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}$),
4.32 (2H, br t, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
6.50 (2H, s, H),
6.83~7.48 (4H, m, C_2-H , C_6-H , C_8-H
及び C_7-H),
7.26 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, $\text{C}_3'-\text{H}$),
7.73 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$, $\text{C}_6'-\text{H}$),
7.80~8.10 (1H, m, C_4-H),
8.17 (1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, $\text{C}_4'-\text{H}$),
9.65 (2H, br s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)

3-アセチル-2-[2-(3-(N-シクロ

NMR (CDCl_3 , δ)1.78~2.25 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$),
2.35 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),
3.45~3.85 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{Cl}$),
3.98~4.43 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$),
6.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, $\text{C}_3'-\text{H}$),
7.00~7.37 (4H, m, C_2-H , C_6-H , C_8-H
及び C_7-H),
7.45~7.98 (1H, m, C_4-H),
7.85 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$, $\text{C}_6'-\text{H}$),
8.10 (1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, $\text{C}_4'-\text{H}$)(6) 同書第14頁下第2行と下第1行の間(昭和
57年3月29日付手続補正書第54頁下第8
行と下第7行の間)に次の文を挿入する。「3-アセチル-2-[2-[3-(N-シクロ
ヘキシル-N-メチルアミノ)プロボキシ]-
5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン フマ
ル酸塩

収率 55%

融点 168~169℃分解(メタノール-アセト

ヘキシル-N-メチルアミノ)プロボキシ]-
3-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率 70%

融点 103~106℃

IR (KBr, cm^{-1})3420, 1668, 1598, 1528, 1464,
1376, 1348, 1319, 1270, 1225,
742NMR (CDCl_3 , δ)0.68~2.20 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6$),
2.37 (3H, s, $-\text{COCH}_3$),
2.78 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
2.80~3.68 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}$),
4.22 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
6.67~7.45 (6H, m, C_2-H 及び アロマチッ
ク H),
7.50~8.00 (1H, m, C_4-H),
7.77 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, $\text{C}_4'-\text{H}$),
11.30~12.20 (1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[5-[3-(N-シクロ

ヘキシル-N-メチルアミノ)プロポキシ]-
2-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩
収率 65%

融点 69~73℃

IR(KBr, cm^{-1})

3430, 1665, 1610, 1580, 1510,
1468, 1378, 1318, 1290, 1226,
748

NMR(CDCl_3 -DMSO- d_6 , δ)

0.90~2.30(12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5$),
2.33(3H, s, $-\text{COCH}_3$),
2.70(3H, d, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$),
2.90~3.53(3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}$),
4.10(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
6.67~7.67(6H, m, C_2 -H及びアロマチックH),
7.67~8.10(1H, m, C_4 -H),
8.23(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_5 -H),
11.30~12.00(1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[4-[3-(N-シクロ

ヘキシル-N-メチルアミノ)プロポキシ]-
3-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩
収率 75%

IR(KBr, cm^{-1})

3420, 1665, 1618, 1530, 1463,
1376, 1350, 1320, 1270, 1081,
1027, 749

NMR(DMSO- d_6 , δ)

0.72~2.30(12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5$),
2.33(3H, s, $-\text{COCH}_3$),
2.73(3H, d, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$),
2.92~3.62(3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}$),
4.23(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
6.75~7.28(5H, m, C_2 -H及びアロマチックH),
7.30~7.72(1H, m, C_4 -H),
7.33(1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, C_5 -H),
7.78(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$, C_2 -H),
11.17~11.85(1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[3-[3-(N-シクロ

ヘキシル-N-メチルアミノ)プロポキシ]-
4-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩
収率 70%

融点 115~117℃

IR(KBr, cm^{-1})

3420, 1662, 1606, 1513, 1464,
1375, 1343, 1314, 1272, 745

NMR(DMSO- d_6 , δ)

0.72~2.40(12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5$),
2.26(3H, s, $-\text{COCH}_3$),
2.67(3H, d, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)$),
2.90~3.56(3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}$),
4.21(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
6.75~7.53(6H, m, C_2 -H及びアロマチックH),
7.69~8.10(1H, m, C_4 -H),
7.78(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, C_5 -H),
10.71~11.32(1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[2-[3-(N-シクロ
ヘキシル-N-メチルアミノ)プロポキシ]-

3-メトキシ-5-ニトロフェニル]ベンゾチ
アゾリン フマル酸塩

収率 65%

融点 157~159℃(メタノール-アセトニ
リル)

IR(KBr, cm^{-1})

3420, 1705, 1677, 1570, 1530,
1463, 1370, 1340, 1294, 1273,
1213, 1194, 1162, 1062, 981,
763, 738

NMR(DMSO- d_6 , δ)

0.73~2.15(12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5$),
2.27(3H, s, $-\text{COCH}_3$),
2.58(3H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)$),
2.77~3.40(3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}$),
3.93(3H, s, $-\text{OCH}_3$),
4.32(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$),
6.52(2H, s, H),
6.85~7.33(4H, m, C_2 -H, C_5 -H, C_6 -H
及び C_7 -H).

7.38 (1H, d, J=2.5Hz, C₄'-H),
 7.67~8.10 (1H, m, C₄-H),
 7.78 (1H, d, J=2.5Hz, C₆'-H),
 11.05 (2H, br s, -CO₂H×2)

3-アセチル-2-[2-[4-(N-シクロ
 ヘキシル-N-メチルアミノ)ブトキシ]-5-
 -メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン シュ
 ウ酸塩

収率 60%

融点 147~148℃分解(アセトニトリル)

IR (KBr, cm⁻¹)

3420, 1670, 1493, 1463, 1372,
 1275, 1240, 1208, 1037, 743,
 720

NMR (DMSO-d₆, δ)

0.72~2.12 (14H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅),
 2.22 (3H, s, -COCH₃),
 2.68 (3H, s, -N<CH₃),
 2.87~3.38 (3H, m, -CH₂N-CH),
 3.57 (3H, s, -OCH₃),

6.53~7.40 (7H, m, C₂-H及びアロマチッ
 クH),

7.73~8.10 (1H, m, C₄-H),

10.47~11.07 (1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[4-[4-(N-シクロ
 ヘキシル-N-メチルアミノ)ブトキシ]-3,
 5-ジメトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩
 酸塩

収率 75%

IR (KBr, cm⁻¹)

3420, 2932, 1664, 1589, 1458,
 1419, 1379, 1327, 1271, 1229,
 1122

NMR (DMSO-d₆, δ)

0.80~2.30 (14H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅),
 2.24 (3H, s, -COCH₃),
 2.50~2.84 (3H, m, -N<CH₃),
 2.80~3.40 (3H, m, -CH₂N-CH),
 3.63 (6H, s, -OCH₃×2),
 3.70~4.10 (2H, m, -OCH₂-),

3.82~4.35 (2H, m, -OCH₂-),

6.48 (1H, d, J=2.0Hz, C₆'-H),

6.62~7.40 (6H, m, C₂-H及びアロマチッ
 クH),

7.70~8.20 (1H, m, C₄-H),

9.75 (2H, br s, -CO₂H×2)

3-アセチル-2-[3-[4-(N-シクロ
 ヘキシル-N-メチルアミノ)ブトキシ]-4-
 -メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン塩酸塩

収率 85%

IR (KBr, cm⁻¹)

3400, 1660, 1512, 1460, 1380,
 1340, 1255, 1135, 1020, 750

NMR (DMSO-d₆, δ)

0.67~2.17 (14H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅),
 2.20 (3H, s, -COCH₃),
 2.53~2.73 (3H, m, -N<CH₃),
 2.80~3.40 (3H, m, -CH₂N-CH),
 3.70 (3H, s, -OCH₃),
 3.77~4.07 (2H, m, -OCH₂-),

6.55 (2H, s, C₂'-H及びC₆'-H),

7.00~7.50 (4H, m, C₂-H, C₆-H, C₆-H
 及びC₇-H),

7.80~8.10 (1H, m, C₄-H),

10.70~11.20 (1H, br, HCl)

3-アセチル-2-[2-[4-(N-シクロ
 ヘキシル-N-メチルアミノ)ブトキシ]-5-ニトロフェ
 ニル]ベンゾチアゾリン フマル酸塩

収率 60%

融点 176.5~178℃分解(メタノール-アセトニトリル)

IR (KBr, cm⁻¹)

3420, 1695, 1591, 1510, 1465,
 1379, 1341, 1267, 1226, 1079,
 755

NMR (DMSO-d₆, δ)

0.68~2.15 (14H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅),
 2.27 (3H, s, -COCH₃),
 2.53 (3H, s, -N<CH₃),
 2.70~3.23 (3H, m, -CH₂N-CH),
 4.00~4.57 (2H, m, -OCH₂-),
 6.48 (2H, s, $\text{H} \diagup \text{C} \diagdown \text{H}$),

6.83~7.43 (5H, m, C_2-H , C_3-H , C_4-H , C_7-H 及び $C_8'-H$),

7.60~8.20 (1H, m, C_4-H),

7.72 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$, $C_8'-H$),

8.15 (1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$, $C_4'-H$),

9.73~10.52 (2H, br, $-CO_2H \times 2$)」

(7) 同書第14頁下第2行と下第1行の間(昭和57年3月29日付手続補正書第58頁最終行の次)に次の文を挿入する。

〔実施例14.〕

3-アセチル-2-[2-(5-ブロモベンチルオキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリンの製造

実施例9において2-クロロエチルメタンスルホナートの代わりにペンタメチレンブロミド(2.53g)を用い、標記化合物3.2g(収率70%)を得る。

融点80~83℃

IR(KBr, cm^{-1})

1654, 1495, 1464, 1424, 1367,

1364, 1324, 1276, 1246, 1207,

1.32~2.17 (6H, m, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$),

2.33 (3H, s, $-COCH_3$),

3.20~3.68 (2H, m, $-CH_2Br$),

4.00~4.40 (2H, m, $-OCH_2-$),

6.65~7.28 (4H, m, C_2-H , C_5-H , C_6-H 及び C_7-H),

6.88 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$, $C_3'-H$),

7.82 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$, $C_8'-H$),

7.48~8.12 (1H, m, C_4-H),

8.10 (1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$, $C_4'-H$)

実施例15.

3-アセチル-2-[2-(6-クロロヘキシルオキシ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン

実施例9において2-クロロエチルメタンスルホナートの代わりに6-クロロヘキシルメタンスルホナート(2.36g)を用い、標記化合物2.9g(収率70%)を得る。

融点77~79℃

IR(KBr, cm^{-1})

1022, 1018, 760, 734

NMR($CDCl_3$, δ)

1.60~2.20 (6H, m, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$),

2.21 (3H, s, $-COCH_3$),

3.46 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$, $-CH_2Br$),

3.60 (3H, s, $-OCH_3$),

4.00 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$, $-OCH_2-$),

6.59 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$, $C_8'-H$),

6.67~7.20 (6H, m, C_2-H 及びアロマチックH),

7.70~8.30 (1H, m, C_4-H)

実施例14と同様の操作にて次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[2-(5-ブロモベンチルオキシ)-5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン

収率75%

IR(neat, cm^{-1})

1677, 1592, 1516, 1466, 1379,

1340, 1271, 1079, 745

NMR($CDCl_3$, δ)

1653, 1490, 1465, 1366, 1320,

1275, 1242, 1210, 1046, 760

NMR($CDCl_3$, δ)

1.27~2.10 (8H, m,

$-OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$),

2.20 (3H, s, $-COCH_3$),

3.57 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$, $-CH_2Cl$),

3.60 (3H, s, $-OCH_3$),

4.00 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$, $-OCH_2-$),

6.60 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$, $C_8'-H$),

6.70~7.27 (6H, m, C_2-H 及びアロマチックH),

7.73~8.37 (1H, m, C_4-H)

実施例15と同様の操作にて次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[2-(6-クロロヘキシルオキシ)-5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン

収率70%

融点138~140℃

IR(KBr, cm^{-1})

1673, 1591, 1510, 1460,
1380, 1333, 1270, 1228, 1086,
1000, 960, 824, 745

NMR(CDCI₃, δ)

1.33~2.18(8H, m,
-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Cl),
2.33(3H, s, -COCH₃),
3.57(2H, t, J=6.0Hz, -CH₂Cl),
4.17(2H, t, J=6.0Hz, -OCH₂-),
6.73~7.35(4H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H
及び C₇-H),
6.90(1H, d, J=9.0Hz, C₃'-H),
7.48~8.12(1H, m, C₄-H),
7.83(1H, d, J=2.5Hz, C₆'-H),
8.10(1H, dd, J=9.0, 2.5Hz, C₄'-H)

実施例 16.

3-アセチル-2-[2-[5-(N-シクロ
ヘキシル-N-メチルアミノ)ペンチルオキシ]-
5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン フ
マル酸塩の製造

6.49(2H, s, $\text{H} \times \text{H}$),
7.70~8.20(1H, m, C₄-H),
10.20~11.30(2H, br, -CO₂H×2)

実施例 16 と同様の操作にて、実施例 14 また
は 15 で得た化合物と相当するアミンを反応させ
次の化合物を得る。

3-アセチル-2-[2-[5-(N-シクロ
ヘキシル-N-メチルアミノ)ペンチルオキシ]-
5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン フ
マル酸塩

収率 70%

融点 172~174℃分解(メタノール-アセトニ
トリル)

IR(KBr, cm⁻¹)

3430, 1710, 1675, 1591, 1511,
1467, 1380, 1336, 1265, 1230,
1078, 982, 747

NMR(DMSO-d₆, δ)

0.72~2.13(16H, m,
-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅),

実施例 14 で得た 3-アセチル-2-[2-(
5-プロモペンチルオキシ)-5-メトキシフェ
ニル]ベンゾチアゾリン(4.50g), N-メチ
ルシクロヘキシルアミン(3.40g)を用い、実
施例 12 と同様の操作にて標記化合物 4.2g(収
率 70%)を得る。

融点 155.5~157.5℃

IR(KBr, cm⁻¹)

3420, 2930, 1670, 1466, 1380,
1275, 1207

NMR(DMSO-d₆, δ)

0.90~2.20(16H, m,
-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅),
2.21(3H, s, -COCH₃),
2.53(3H, s, -N<CH₃),
2.60~3.40(3H, m, -CH₂N-CH),
3.57(3H, s, -OCH₃),
3.80~4.30(2H, m, -OCH₂-),
6.40~7.50(7H, m, C₂-H及びアロマチッ
クH),

2.28(3H, s, -COCH₃),
2.52(3H, s, -N<CH₃),
2.67~3.25(3H, m, -CH₂N-CH),
4.25(2H, br t, J=5.5Hz, -OCH₂-),
6.48(2H, s, $\text{H} \times \text{H}$),
6.82~7.48(5H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H,
C₇-H及び C₃'-H),
7.72(1H, d, J=2.5Hz, C₆'-H),
7.62~8.17(1H, m, C₄-H),
8.16(1H, dd, J=9.0, 2.5Hz, C₄'-H),
9.32~10.08(2H, br, -CO₂H×2)

3-アセチル-2-[2-[6-(N-シクロ
ヘキシル-N-メチルアミノ)ヘキシルオキシ]-
5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
シユウ酸塩

収率 55%

融点 135~137℃

IR(KBr, cm⁻¹)

3440, 1675, 1493, 1465, 1380,
1280, 1210, 1040, 750, 720,

700

NMR(DMSO-d₆, δ)

0.73~2.40(18H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₆).

2.20(3H, s, -COCH₃).

2.67(3H, s, -N<CH₃).

2.80~3.40(3H, m, -CH₂N-CH).

3.57(3H, s, -OCH₃).

3.80~4.23(2H, m, -OCH₂-).

6.43(1H, d, J=2.0Hz, C₆'-H).

6.63~7.40(6H, m, C₂-H及びアロマトキシ).

7.67~8.20(1H, m, C₄-H).

9.17(2H, br s, CO₂H×2)

3-アセチル-2-[2-(6-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)ヘキシルオキシ)-5-ニトロフェニル]ベンゾチアゾリン
マル酸塩

収率 70%

融点 178~180℃分解(メタノール-アセトニ

トリル)

IR(KBr, cm⁻¹)

3430, 1715, 1679, 1591, 1511,

1461, 1377, 1335, 1268, 1227,

1077, 982, 749

NMR(DMSO-d₆, δ)

0.67~2.18(18H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₆).

2.28(3H, s, -COCH₃).

2.53(3H, s, -N<CH₃).

2.68~3.28(3H, m, -CH₂N-CH).

4.23(2H, t, J=5.0Hz, -OCH₂-).

6.48(2H, s, $\text{H} \times \text{H}$).

6.83~7.47(5H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H,

C₇-H及びC₂'-H).

7.72(1H, d, J=2.5Hz, C₄'-H).

7.57~8.20(1H, m, C₄-H).

8.18(1H, dd, J=9.0, 2.5Hz, C₄'-H).

9.43~10.13(2H, br s, -CO₂H×2)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.